

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BM3960PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00364	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 04/02/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 04/02/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K48/00		
Anmelder BULLERDIEK, Jörm		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfasst insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Berichts
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 10/08/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Schwachtgen, J-L Tel. Nr. +49 89 2399 8933

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 1994)



BEST AVAILABLE COPY

18/06 '01 MON 08:39 [TX/RX NO 5565]

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00364

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

1-59 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-38 mit Telefax vom 21/05/2001

Zeichnungen, Blätter-

1/9-9/9 Ursprüngliche Fassung

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-17. in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. **Hinsichtlich der Sprache:** Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00364

Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.: 39-47
- Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 22-27, 33-38 Nein: Ansprüche 1-21, 28-32
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 27, 33-35 Nein: Ansprüche 1-26, 28-32, 36-38
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-38 Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00364

Zu Punkt V**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 21202 A

D2: - Cordero E et al.: 'Foscarnet and AIDS-associated Kaposi's sarcoma.' AIDS (London), 1997, Bd 11(14), Seiten 1787-1788.

D3: DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1997 KUWANO KAZUYOSHI ET AL: 'Detection of group C adenovirus DNA in small-cell lung cancer with the nested polymerase chain reaction.' Database accession no. PREV199799709133 XP002148100 & JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, Bd. 123, Nr. 7, 1997, Seiten 377-382, ISSN: 0171-5216.

D4: DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; PALEWSKY JM ET AL: 'Epstein-Barr virus BMRF-2 and BDLF-3 expression in hairy leukoplakia' ORAL DISEASE, Bd 3 Suppl 1, 1997, Seiten 171-176.

D5: DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; GEURTS J M ET AL: 'Molecular characterization of a complex chromosomal rearrangement in a pleomorphic salivary gland adenoma involving the 3'-UTR of HMGIC.' retrieved from STN Database accession no. 97312600 XP002148106 & CANCER GENETICS AND CYTOGENETICS, (1997 JUN) 95 (2) 198-205.

Die Dokumente D1, D2 und D4 wurden im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Kopien der Dokumente liegen bei.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00364

2. Die vorliegende Anmeldung entspricht nicht den Erfordernissen des Artikel 33(2) PCT weil die Ansprüche 1-21 nicht neu sind.

Das Dokument D1 offenbart benzoheterozyklische Distamycin Derivate die als Mittel zur Behandlung von Tumoren mesenchymalen Ursprungs z.B. von Weichteilentumoren, Knochentumoren und Leukämien (Seite 17, Zeile 1-5) (cf. http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/Neoplasia/Neoplasia_01.html), eingesetzt werden. Die Distamycin Derivate besitzen antivirale Eigenschaften gegen onkogene Viren wie Herpesvirus, Adenovirus und Leukemiavirus (Seite 18, Zeile 24) von denen bekannt ist daß sie am Entstehen von Tumoren mesenchymalen Ursprungs beteiligt sind und in Krebszellen von Tumoren mesenchymalen Ursprungs vorkommen (cf. http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/Neoplasia/Neoplasia_04.html).

D1 offenbart somit alle Merkmale der Ansprüche 1-21.

Entgegen der Auffassung des Anmelders, kann die Erkenntnis daß die Anwesenheit onkogener Viren am Pathogenitätsmechanismus von Gewebeveränderungen mesenchymalen Ursprungs beteiligt ist, nicht zur Herstellung der Neuheit der Ansprüche 1-21 dienen da dies ein inhärentes technisches Merkmal der Gewebeveränderungen ist. Dies gilt auch für inhärente technische Merkmale der onkogenen Viren (Bindungsstelle für ein HMGI(Y) Genprodukt ...).

Es wird auch auf das Dokument D2 hingewiesen. Es offenbart die Verwendung des antiviralen Mittels Foscarnet zur Behandlung von Karposi Sarcoma, einer Gewebeveränderung mesenchymalen Ursprungs, von der bekannt ist das Herpesviren an ihrer Pathogenese beteiligt sind (Seite 1787, Linie 4-10).

3. Das Dokument D3 offenbart ein Verfahren zum Ermitteln von Viren welches die Durchführung eines PCR Tests mit Primern, die der Sequenz des Adenovirus E1A Gens entsprechen, umfaßt (Zusammenfassung). D3 ist somit neuheitsschädlich für den Ansprüche 28, 31 und 32, da antivirale Mittel nach Anspruch 1 auch gegen Adenovirus gerichtet sind.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00364

4. Das Dokument D4 offenbart ein Verfahren zum Ermitteln von Viren welches das Anlegen einer cDNA Bibliothek von einem Tumorgewebe und die Analyse der cDNA Klone auf virale Sequenzen umfaßt (Zusammenfassung). Es ist dabei für die Einschätzung der Neuheit unwesentlich zu welchen Zwecken die Viren geeignet sein könnten.
D4 ist somit neuheitsschädlich für die Ansprüche 29-32.
5. Die Verwendung von Antikörpern als antivirale Mittel zur Bekämpfung von Gewebeveränderungen die mesenchymalen Ursprungs sind, und die Diagnose auf Vorhandensein von Viren in solchen Gewebeveränderungen, werden, in Anbetracht der Offenbarung in D1 und D2 in Verbindung mit dem allgemeinen Fachwissen, als nicht erfinderisch angesehen. Die Ansprüche 22-26 und 36-38 entsprechen nicht den Erfordernissen von Artikel 33(3) PCT.
6. Die Ansprüche 27 und 33 bis 35, insoweit sie klar sind (cf. Punkt VIII) beziehen sich auf die Verwendung von HMGI(Y) zur Ermittlung von antiviralen Mitteln oder Viren. In Anbetracht der im Recherchebericht zitierten Dokumente scheint das Objekt dieser Ansprüche neu und erfinderisch.

Zu Punkt VIII**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

4. Die Ansprüche 28-38 entsprechen nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In den Ansprüchen wird Bezug genommen auf nicht definierte Viren und auf nicht definierte Mittel zur Bekämpfung solcher Viren.
5. Die Ansprüche 1-38 werden insgesamt wegen mangelnder Klarheit und Knappheit beanstandet (Artikel 6 PCT), weil die Ansprüche für sich genommen oder als Ganzes ein so verschwommenes Bild entstehen lassen, daß die Auslegung ihres

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00364

Gegenstands für den Leser mit einem unzumutbaren Aufwand verbunden ist.

Jörn BULLERDIEK
(PCT/DE00/00364)
B 10007 PCT

Neue Ansprüche 1 bis 38

1. Verwendung des Mittels, das ein antiviral wirksames Agens umfasst, zur Herstellung eines Medikamentes für die Prävention und/oder Therapie von Gewebeveränderungen wobei

- die Gewebeveränderung Gewebe mesenchymalen Ursprungs oder davon abgeleitete Gewebeveränderungen umfasst, und
- mindestens eine Zelle der das Gewebe aufbauenden Gewebeveränderung mit einem Virus infiziert ist.

2. Verwendung eines Mittels, das ein antiviral wirksames Agens umfasst, zur Herstellung eines Medikamentes für die Prävention und/oder Behandlung von Gewebeveränderungen, wobei die Gewebeveränderung Gewebe mesenchymalen Ursprungs oder davon abgeleitete Gewebeveränderungen, und insbesondere eine solche Gewebeveränderung umfasst, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Leiomyome, insbesondere Leiomyome des Uterus, Endometriumpolypen, Endometriose, Fibroadenome, insbesondere Fibroadenome der Mamma, Phylloides-Tumoren, insbesondere der Mamma, Harmatome, insbesondere der Mamma und der Lunge, Prostata-Adenome, Lipome, aggressive Angiomyome, Enchondrome, pleomorphe Adenome, insbesondere der Kopfspeicheldrüsen, Kolon-Polypen, insbesondere Kolon-Adenome, Atherome und daraus entstandene Karzinome umfasst.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel gegen das Virus gerichtet ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel wirksam ist gegen ein Virus, dessen Nukleinsäure mindestens eine Bindungsstelle für ein Genprodukt von Genen der HMGI(Y)-Familie oder deren Derivate umfasst.

Empfangszeit 21.Mai. 23:1 GEAENDERTES BLATT

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel wirksam ist gegen ein Virus, dessen Nukleinsäure für ein Genprodukt codiert, wobei dieses Genprodukt mindestens mit einem Genprodukt von Genen der HMGI(Y)-Familie oder deren Derivaten wechselwirkt.

6. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindungsstelle auf der Nukleinsäure des Virus das Struktur- und Sequenzmerkmal einer ersten AT-reichen Sequenz umfasst:

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindungsstelle auf der Nukleinsäure neben der ersten Sequenz noch die Struktur- und Sequenzmerkmale umfasst, dass

- eine zweite AT-reiche Sequenz vorhanden ist, und
- die erste und zweite Sequenz in einer räumlichen Distanz zueinander angeordnet sind.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die räumliche Distanz so ausgewählt ist, dass die erste Sequenz und die zweite Sequenz relativ zueinander in einer Ebene auf der Nukleinsäure angeordnet sind.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Gene der HMGI(Y)-Familie MAG-Gene, IIMGIC, IIMGIY, aberrante Transkripte von Genen der HMGI(Y)-Familie und Derivate davon umfassen.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Zelle der das Gewebe aufbauenden Gewebeveränderung infizierende Virus ein solches nach einem der vorangehenden Ansprüche ist.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel wirksam ist gegen ein Virus aus der Gruppe der DNA-Viren, und insbesondere Adenoviren und/oder Herpesviren.

Empfangszeit 21. Mai. 23:15 GEAENDERTES BLATT

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewebe mesenchymalen Ursprungs zumindest teilweise mit einem Virus aus der Gruppe der DNA-Viren, und insbesondere mit Adeno- und/oder Herpesvirus infiziert ist.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewebeveränderung eine Proliferation mindestens einer mesenchymalen Zelle, die mit einem Virus nach den vorangehenden Ansprüchen infiziert ist, umfasst.
14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Proliferation eine klonale Proliferation ist.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewebeveränderung eine epitheliale Komponente umfasst.
16. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die epitheliale Komponente mindestens eine Zelle aufweist, die mit einem Virus nach einem der vorangehenden Ansprüche infiziert ist.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die mit einem Virus infizierte Zelle eine chromosomale Veränderung aufweist.
18. Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die chromosomale Veränderung mindestens ein HMGI(Y)-Gen der infizierten Zelle umfasst.
19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das HMGI(Y)-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die MAG-Gene, IIMGIC, IIMGIY, aberrante Transkripte von Genen der HMGI(Y)-Familie und Derivate umfasst.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewebeveränderung ausgewählt ist aus der Gruppe, die Leiomyome, insbesondere Leiomyome des Uterus, Endometriumpolypen, Endometriose, Fibroadenome, insbesondere Fibroadenome der Mamma, Phyllodes-Tumoren, insbesondere der Mamma, Hamatome, insbesondere der Mamma und der Lunge, Prostata-Adenome, Lipome, aggressive Angiomyxome, Enchondrome, pleomorphe Adenome, insbesondere der Kopfspeicheldrüsen,

Empfangszeit 21. Mai. 23:19 GEAENDERTES BLATT

Kolon-Polypen, insbesondere Kolon-Adenome, Atherome und daraus entstandene Karzinome umfasst.

21. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die entstandenen Karzinome aus der Gruppe ausgewählt sind, die Kolon-Karzinome und Prostata-Karzinome umfasst.
22. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, die Impfstoffe, Antikörper, Mittel, die die Replikation, Transkription oder Translation viraler Gene, insbesondere Gene der Adenoviren und/oder Herpesviren hemmen, Mittel, die mit Viren, insbesondere mit Adenoviren und/oder Herpesviren, infizierte Zellen erkennen und/oder zerstören, und Mittel, die durch ihre Effektorzellen-stimulierende Wirkung eine antivirale Wirkung erzielen, umfasst.
23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Impfstoff einen Antikörper umfasst, der gegen das Virus nach einem der vorangehenden Ansprüche oder einen Teil davon gerichtet ist.
24. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Impfstoff ein Partikel eines Virus nach einem der vorangehenden Ansprüche oder einen Teil davon umfasst.
25. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Antikörper ausgewählt ist aus der Gruppe, die monoklonale Antikörper, polyklonale Antikörper, polyvalente Antikörper, Antikörperfragmente und Derivate davon umfasst.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zur Immunisierung ein solches ist zur Immunisierung gegen Viren, die mit der Pathogenese und/oder Ätiologie der Gewebeveränderungen nach einem der vorangehenden Ansprüche verbunden sind.
27. Verwendung eines Verfahrens zum Ermitteln von einem antivirale wirksamen Agens zur Herstellung eines Mittels zur Prävention und/oder Behandlung von Gewebeveränderungen nach einem der vorangehenden Ansprüche und/oder zum Ermitteln von Viren, gegen die ein

Empfangszeit 21. Mai. 23:1 GEAENDERTES BLATT

Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche gerichtet ist, welches folgende Schritte umfasst:

- a) Transfektion einer Zellkultur mit normalem Karyotyp, die abgeleitet ist von einem Gewebe, das die Gewebeveränderung nach einem der vorangehenden Ansprüche umfasst, mit einem Expressionsvektor für ein Gen der HMG(Y)-Familie oder dessen Derivat,
- b) Vergleich des RNA-Musters der transfizierten Zellen mit demjenigen von Kontrollkulturen, und
- c) Überprüfen von in diesen transfizierten Kulturen gegenüber Kontrollkulturen exprimierten oder verstärkt exprimierten RNA(s) durch Sequenzhomologien auf das Vorhandensein viralen Elemente.

28. Verwendung eines Verfahrens umfassend die Durchführung eines PCR-Tests, wobei die für die PCR verwendeten Primer(paire) der Sequenz viraler Nukleinsäuren entsprechen, zum Ermitteln von Viren,

- die zur Herstellung eines Medikamentes nach einem der vorangehenden Ansprüche geeignet sind, und/oder
- gegen die das Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüchen gerichtet ist.

29. Verwendung eines Verfahrens umfassend das:

- a) Anlegen einer cDNA-Bibliothek von einem Gewebe, das die Gewebeveränderung nach einem der vorangehenden Ansprüche umfasst, das eine Aktivierung eines Gens der HMG(Y)-Familie oder eines Derivates aufweist oder aufweisen kann, und
- b) Screenen der cDNA-Bibliothek mit einer viruspezifischen Sonde, oder
- c) Analyse der cDNA-Klone auf virale Sequenzen, oder

Empfangszeit 21.Mai. 23.: GEAENDERTES BLATT

d) Vergleich mit einer cDNA- Bibliothek aus normalem Vergleichsgewebe

zum Ermitteln von Viren, die zur Herstellung eines Medikamentes nach einem der vorangehenden Ansprüche geeignet sind, und/oder gegen die das Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche gerichtet ist.

30. Verwendung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass das Gen der HMGI(Y)-Familie ausgewählt ist aus der Gruppe, die HMGIC, HMGIY, MAG, aberrante Transkripte der Gene der HMGI(Y)-Familie und Derivate davon umfasst.

31. Verwendung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass das Virus, das virale Element oder die virusspezifische Sonde aus der Gruppe von Viren ausgewählt ist, die die Viren nach einem der vorangehenden Ansprüche umfasst.

32. Verwendung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 27 bis 31 zum Ermitteln von Viren, gegen die zur Prävention und/oder Behandlung von Gewebeveränderungen nach einem der vorangehenden Ansprüche immunisiert werden kann.

33. Verwendung einer Vorrichtung zur Bestimmung eines an der Pathogenese von Gewebeveränderungen nach einem der vorangehenden Ansprüche beteiligten Virus, welche ein Genprodukt von Genen der HMGI(Y)-Familie oder einen Teil davon oder dessen Derivate umfasst, das/der an einen Träger gebunden ist.

34. Verwendung einer Vorrichtung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die virale Nukleinsäure neben einer ersten Sequenz noch die Struktur- und Sequenzmerkmale umfasst, dass

- eine zweite AT-reiche Sequenz vorhanden ist, und
- die erste Sequenz und zweite Sequenz in einer räumlichen Distanz zueinander angeordnet sind.

Empfangszeit 21. Mai. 23:15 GEAENDERTES BLATT

35. Verwendung einer Vorrichtung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass die räumliche Distanz so gewählt ist, dass die erste Sequenz und die zweite Sequenz relativ zueinander in einer Ebene auf der Nukleinsäure angeordnet sind.

36. Verwendung eines Diagnoseverfahrens, wobei eine Körperflüssigkeit von einem eine derartige Gewebeveränderung möglicherweise aufweisenden Patienten auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen Viren, wie beschrieben in einem der vorangehenden Ansprüche, bevorzugterweise DNA-Viren und ganz bevorzugterweise Adenoviren und/oder Herpesviren, untersucht wird, zur Diagnose einer Gewebeveränderung, wobei die Gewebeveränderung eine solche nach einem der vorangehenden Ansprüche umfasst.

37. Verwendung eines Diagnoseverfahrens, wobei eine Körperflüssigkeit von einem eine derartige Gewebeveränderung möglicherweise aufweisenden Patienten auf das Vorhandensein von Antigenen von Viren, wie beschrieben in einem der vorangehenden Ansprüche, bevorzugterweise DNA-Viren und ganz bevorzugterweise Adenoviren und/oder Herpesviren, untersucht wird, zur Diagnose einer Gewebeveränderung, wobei die Gewebeveränderung eine solche nach einem der vorangehenden Ansprüche umfasst.

38. Verwendung eines Diagnoseverfahrens, wobei eine Gewebeprobe mit einem Mittel umgesetzt wird, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die Antikörper, die mit Viren, wie beschrieben in einem der vorangehenden Ansprüche, bevorzugterweise DNA-Viren und ganz bevorzugterweise Adenoviren und/oder Herpesviren, oder Teilen davon reagieren; Antigene, die von Viren, wie beschrieben in einem der vorangehenden Ansprüche, bevorzugterweise DNA-Viren und ganz bevorzugterweise Adenoviren und/oder Herpesviren, oder Teilen davon stammen; und Nukleinsäure, die mit Nukleinsäure von Viren wie beschrieben in einem der vorangehenden Ansprüche, bevorzugterweise DNA-Viren und ganz bevorzugterweise Adenoviren und/oder Herpesviren wechselwirkt, umfasst, zur Diagnose einer Gewebeveränderung, dadurch gekennzeichnet, dass

a) die Gewebeveränderung eine solche nach einem der vorangehenden Ansprüche umfasst, und

Empfangszeit 21.Mai. 23: GEAENDERTES BLATT

- b) im Falle der Anwesenheit von Viren wie beschrieben in einem der vorangehenden Ansprüche, bevorzugterweise DNA-Viren und ganz bevorzugterweise Adenoviren und/oder Herpesviren, sich ein Komplex aus dem Mittel und dem Virus bildet, und
- c) der Komplex nachgewiesen wird.

Empfangszeit 21.Mai. 23:.. GEAENDERTES BLATT

Translation
09/890684

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

9T

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BM3960PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/00364	International filing date (day/month/year) 04 February 2000 (04.02.00)	Priority date (day/month/year) 04 February 1999 (04.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 48/00		
Applicant BULLERDIEK, Jörn		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 8 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 August 2000 (10.08.00)	Date of completion of this report 20 June 2001 (20.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/00364

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1-59, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages _____, filed with the letter of _____

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims, Nos. _____, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. 1-38, filed with the letter of 21 May 2001 (21.05.2001),

Nos. _____, filed with the letter of _____

 the drawings, sheets/fig 1/9-9/9, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/00364

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	22-27, 33-38	YES
	Claims	1-21, 28-32	NO
Inventive step (IS)	Claims	27, 33-35	YES
	Claims	1-26, 28-32, 36-38	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-38	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following documents:

D1: WO-A-98/21202

D2: Cordero E. et al.: "Foscarnet and AIDS-associated Kaposi's sarcoma", AIDS (London), 1997, Vol. 11(14), pages 1787-1788

D3: DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1997 KUWANO KAZUYOSHI ET AL.: "Detection of group C adenovirus DNA in small-cell lung cancer with the nested polymerase chain reaction." Database accession no.

PREV199799709133, XP002148100 & JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, Vol. 123, No. 7, 1997, pages 377-382, ISSN: 0171-5216.

D4: DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; PALEWSKY J.M. ET AL.: "Epstein-Barr virus BMRF-2 and BDLF-3 expression in hairy leukoplakia", ORAL DISEASE, Vol. 3, Suppl. 1, 1997, pages 171-176

D5: DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; GEURTS

J.M. ET AL.: "Molecular characterization of a complex chromosomal rearrangement in a pleiomorphic salivary gland adenoma involving the 3'-UTR of HMGIC", retrieved from STN Database accession no. 97312600, XP002148106 & CANCER GENETICS AND CYTOGENETICS, (1997 JUNE), 95 (2), 198-205.

Documents D1, D2 and D4 were not cited in the international search report. Copies are attached.

2. The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(2) because Claims 1-21 are not novel.

Document D1 discloses benzo-heterocyclic distamycin derivatives used as agents for treating tumours of mesenchymal origin such as soft tissue tumours, bone tumours and leukaemia (page 17, lines 1-5; see http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/NeoplAsia/Neoplasia_01.html). The distamycin derivatives possess antiviral properties against oncogenic viruses such as Herpes virus, adenovirus and leukaemia virus (page 18, line 24), which are known to participate in the formation of tumours of mesenchymal origin and which occur in cancerous cells of tumours of mesenchymal origin (see http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/NeoplAsia/Neoplasia_04.html). D1 therefore discloses all the features of Claims 1-21. Against the opinion of the applicant, the recognition that the presence of oncogenic viruses participates in the pathogenicity mechanism of tissue changes of mesenchymal origin cannot contribute to establish the novelty of Claims 1-21, since this is an inherent technical feature of

tissue changes. This also applies to inherent technical features of the oncogenic viruses (binding site for a HMGl(Y) gene product...).

Reference is also made to document D2, which discloses the use of the antiviral agent Foscarnet for treating Karposi sarcoma, a tissue change of mesenchymal origin the pathogenesis of which is known to involve Herpes viruses (page 1787, lines 4-10).

3. Document D3 discloses a method for detecting viruses which includes carrying out a PCR test with primers which correspond to the sequence of the adenovirus E1A gene (abstract). D3 is therefore detrimental to the novelty of Claims 28, 31 and 32, since the antiviral agents as per Claim 1 are also directed against adenoviruses.
4. Document D4 discloses a method for detecting viruses which includes the compilation of a cDNA library of tumour tissue and the analysis of the cDNA clones for viral sequences (abstract). The purpose for which the viruses should be suitable is inconsequential to the assessment of novelty.
D4 is therefore detrimental to the novelty of Claims 29-32.
5. In view of the disclosure of D1 and D2 and the general professional knowledge, the use of antibodies as antiviral agents for combating tissue changes of mesenchymal origin and the diagnosis of the presence of viruses in such tissue changes are not considered inventive. Claims 22-26 and 36-38 do

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/00364

not meet the requirements of PCT Article 33(3).

6. Insofar as Claims 27 and 33-35 are clear (see Box VIII), they concern the use of HMGl(Y) for determining antiviral agents or viruses. In view of the search report citations, the object of these claims appears to be novel and inventive.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

4. Claims 28-38 do not meet the requirements of PCT Article 6 because the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims refer to undefined viruses and not to the defined agents for combating such viruses.

5. An objection is raised to Claims 1-38 as a whole for lack of clarity and conciseness (PCT Article 6) because, either alone or as a whole, the claims give such a vague idea of the invention that the interpretation of their subject matter entails an unacceptable effort for a reader.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.